

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-79875

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)4月9日

C 07 D 213/40

6971-4C

A 61 K 31/33  
31/34

ABN  
ADD

※審査請求 未請求 発明の数 4 (全8頁)

⑮ 発明の名称 複素環式第一アミンのジセレノビス安息香酸、それを製造するための方法及びそれを含有する医薬化合物

⑯ 特 願 昭62-195406

⑰ 出 願 昭62(1987)8月6日

優先権主張 ⑱ 1986年8月6日 ⑲ 西ドイツ(DE) ⑳ P3626554.3

㉑ 発 明 者 アンドレ ベルター ドイツ連邦共和国、デー-5024 プルハイム 1, ライエ  
ルベーク 11アー

㉒ 出 願 人 アー. ナターマン ウ ドイツ連邦共和国、デー-5000 ケルン 30, ナターマン  
ント コンパニー ゲ アレー 1  
ゼルシャフト ミット  
ベシユレンクテル  
ハフツング

㉓ 代 理 人 弁理士 青 木 朗 外4名  
最終頁に続く

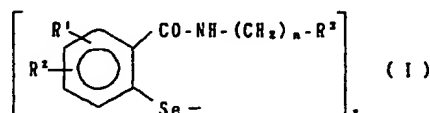
明 細 書

1. 発明の名称

複素環式第一アミンのジセレノビス安息香酸、それを製造するための方法及びそれを含有する医薬化合物

2. 特許請求の範囲

1. 次の一般式(I):



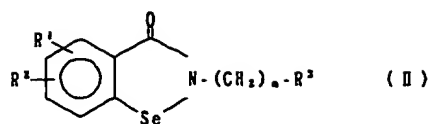
(式中、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、等しいか又はお互い異なることができ、そして水素、ハロゲン、C<sub>1-4</sub> のアルキル、C<sub>1-4</sub> のアルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ又は両者一緒にメチレンジオキシ基を表わし、n は0又は1~4の数であり、そして R<sup>3</sup> は、窒素、硫黄及び酸素から成る群から選択された、環状核中に1又は2個のヘテロ原子を有する飽和又は不飽和複素環式残基であり、該残基は、置換されていないか又は、ハロゲン、C<sub>1-2</sub>

のアルキル、C<sub>1-2</sub> のアルコキシ、ニトロ又はヒドロキシ基によって、均一に又は異なった態様で1度又は2度置換されている)で表わされるジセレノビス安息香酸アミド。

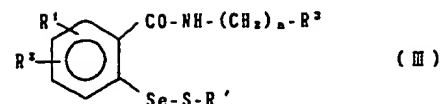
2. 前記 R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> (等しいか又はお互い異なることができる) が、水素、弗素、塩素、メチル、メトキシ、ニトロ又は両者一緒にメチレンジオキシ基を表わし、n が0又は1~4の数であり、そして R<sup>3</sup> が窒素、硫黄及び酸素から成る群から選択された、環状核中に1又は2個のヘテロ原子を含んで成る飽和又は不飽和複素環式残基を表わし、該残基は、ピリジン、チアゾール、チオフェン、ビペリジン、ピロリジン、フラン、イソキサゾール及びモルホリンから選択され、前記複素環式残基が置換されていないか又は塩素、メチル、メトキシ、ニトロ又はヒドロキシ基によって1度又は2度置換されている特許請求の範囲第1項記載のジセレノビス安息香酸アミド。

以下余白

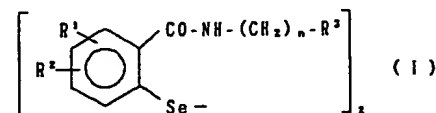
## 3. 次の一般式 (II) :



(式中、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は、等しいか又はお互い異なることができ、そして水素、ハロゲン、 $\text{C}_{1\sim 4}$  のアルキル、 $\text{C}_{1\sim 4}$  のアルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ又は両者一緒にメチレンジオキシ基を表わし、 $n$  は 0 又は 1~4 の数であり、そして  $\text{R}^3$  は、窒素、硫黄及び酸素から成る群から選択された、環状核中に 1 又は 2 個のヘテロ原子を有する飽和又は不飽和複素環式残基であり、該残基は、置換されていないか又は、ハロゲン、 $\text{C}_{1\sim 4}$  のアルキル、 $\text{C}_{1\sim 4}$  のアルコキシ、ニトロ又はヒドロキシ基によって、均一に又は異なった態様で 1 度又は 2 度置換されている) で表わされるベンジソセレンアゾロンと室温で適切な溶媒中で等モル量のメルカプタン ( $\text{R}'\text{SH}$ ) とを反応せしめることによって、次の一般式 (III) :



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  及び  $n$  は、上記の通りである) で表わされる中間化合物を得、そしてこの一般式 (III) の中間化合物にメチルアミン ( $\text{R}''\text{NH}_2$ ) を添加することによって次の一般式 (I) :

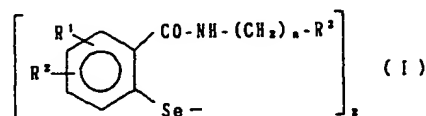


(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  及び  $n$  は、上記の通りである) で表わされるジセレノビス安息香酸アミド及び  $\text{R}'\text{S-S-R}'$  を得ることを特徴とするジセレノビス安息香酸アミド化合物を製造するための方法。

4. 前記一般式 (II) のベンジソセレンアゾロンを、室温で適切な有機溶媒中で等モル量のジチ

オールと反応せしめることによって、一般式 (I) のジセレノビス安息香酸アミドに転換することを特徴とするジセレノビス安息香酸アミドを製造するための方法。

5. 通常の医薬助剤及び担体と共に活性成分として一般式 (I) :



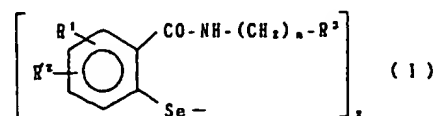
(式中、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は、等しいか又はお互い異なることができ、そして水素、ハロゲン、 $\text{C}_{1\sim 4}$  のアルキル、 $\text{C}_{1\sim 4}$  のアルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ又は両者一緒にメチレンジオキシ基を表わし、 $n$  は 0 又は 1~4 の数であり、そして  $\text{R}^3$  は、窒素、硫黄及び酸素から成る群から選択された、環状核中に 1 又は 2 個のヘテロ原子を有する飽和又は不飽和複素環式残基であり、該残基は、置換されていないか又は、ハロゲン、 $\text{C}_{1\sim 4}$  のアルキル、 $\text{C}_{1\sim 4}$  のアルコキシ、ニトロ又はヒ

ドロキシ基によって、均一に又は異なった態様で 1 度又は 2 度置換されている) で表わされるジセレノビス安息香酸アミド化合物を含むことを特徴とする医薬化合物。

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は、有益な薬理学的特性によって特徴づけられている複素環式第一アミンの新規ジセレノビス安息香酸アミドに関する。本発明はさらに、これらの化合物の製造方法及び医薬調製物における活性主成分としてのそれらの使用に関する。これらの医薬調製物は、活性酸素代謝産物の増大された形成による細胞損傷、たとえば肝臓損傷、心臓梗塞、感染、乾癬又は放射能による損傷によって引き起こされる疾病の処理に特に使用される。

本発明の化合物は、次の一般式 (I) :



(式中、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は、等しいか又はお互い異

なることができ、そして水素、ハロゲン、 $C_{1-4}$ のアルキル、 $C_{1-4}$ のアルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ又は両者一緒にメチレンジオキシ基を喪失、 $n$ は0又は1~4の数であり、そして $R^2$ は、窒素、硫黄及び酸素から成る群から選択された、環状核中に1又は2個のヘテロ原子を有する飽和又は不飽和複素環式残基であり、該残基は、置換されていないか又は、ハロゲン、 $C_{1-4}$ のアルキル、 $C_{1-4}$ のアルコキシ、ニトロ又はヒドロキシ基によって、均一に又は異なった態様で1度又は2度置換されている)に相当する。

次のような成分の化合物が好ましい:

$R^1$ 及び $R^2$ (等しいか又はお互い異なることができる)が、水素、弗素、塩素、メチル、メトキシ、ニトロ又は両者一緒にメチレンジオキシ基を喪失、 $n$ が0又は1~4の数であり、そして $R^2$ が窒素、硫黄及び酸素から成る群から選択された、環状核中に1又は2個のヘテロ原子を含んで成る飽和又は不飽和複素環式残基を喪失、該残基は、

2,2-ジセレンビス-(N-(6-メトキシ-3-ピリジル)-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-(3-ニトロ-2-ピリジル)-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-(3-メチル-2-ピリジル)-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-(5-メチル-2-ピリジル)-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-(3,5-ジクロロ-2-ピリジル)-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-(4,6-ジメチル-2-ピリジル)-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-2-チアゾール-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-(4-メチル-2-チアゾール)-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-(5-ニトロ-2-チアゾール)-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-2-ピリジルメチル)-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-3-ピリジルメチル)-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-4-ピリジルメチル)-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-2-(2-ピリジル)-エチル)-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-2-チエニル)-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-2-ピベリジンエチル)-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-3-ピベリジンプロピル)-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-3-ピベリジンプロピル)-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-3-ピベリジンプロピル)-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-2-(2-ピリジル)-エチル)-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-3-(2-ピリジル)-プロピル)-ベンゾアミド)

ピリジン、チアゾール、チオフェン、ピベリジン、ピロリジン、フラン、イソキサゾール及びモルホリンから選択され、前記複素環式残基が置換されていないか又は塩素、メチル、メトキシ、ニトロ又はヒドロキシ基によって1度又は2度置換されている。

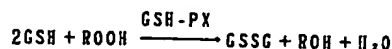
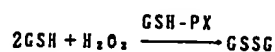
本発明の化合物は、たとえば次のものである:

2,2-ジセレンビス-(N-2-ピリジル-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-3-ピリジル-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-4-ピリジル-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-2-ピリジル-(4-フルオロベンゾアミド))  
 2,2-ジセレンビス-(N-2-ピリジル-(4-クロロベンゾアミド))  
 2,2-ジセレンビス-(N-2-ピリジル-(4-メチルベンゾアミド))  
 2,2-ジセレンビス-(N-2-ピリジル-(4-メトキシベンゾアミド))  
 2,2-ジセレンビス-(N-2-ピリジル-(5-クロロベンゾアミド))  
 2,2-ジセレンビス-(N-2-ピリジル-(5-ニトロベンゾアミド))  
 2,2-ジセレンビス-(N-2-ピリジル-(3-メトキシベンゾアミド))  
 2,2-ジセレンビス-(N-2-ピリジル-(3,4-メチレンジオキシベンゾアミド))  
 2,2-ジセレンビス-(N-(2-クロロ-3-ピリジル)-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-(3-ヒドロキシ-2-ピリジル)-ベンゾアミド)

2,2-ジセレンビス-(N-4-(2-フリル)-ブチル-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-2-(2-フリルヒドロフリル)-エチル-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-3-イソキサゾール-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-3-(5-メチルイソキサゾール)-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-2-モルホリノエチル-ベンゾアミド)  
 2,2-ジセレンビス-(N-3-モルホリノプロピル-ベンゾアミド)。

本発明の化合物は、グルタチオンペルオキシダーゼに類似する特性を示し、そして従ってこの酵素を置換することができ、そしてメルカプタンとこの酵素との反応による類似物は、活性酸素代謝産物の損傷活性を妨げ、そして避けることができる。

元素セレン又はセレン含有化合物の存在に依存するグルタチオン(GSH) - ペルオキシダーゼ(PX)は、 $H_2O_2$ 及び有機ヒドロペルオキシドの還元を触媒する。



セレン含有酵素は、過酸化反応に対して細胞を

保護し、そして従ってアラキドン酸代謝の転形において重要な役割を有する (C.C.Reddy, E.J. Massaro, *Fundam. and Appl. Toxicology* (3), 9~10 (1983), 431~436ページ及びL.Floh'e in *Free Radical in Biology*, 第V巻, W.A.Pryor, 1982, Academic Press, 223~254ページ)。

グルタチオンペルオキシダーゼは、影響を受けた組織の細胞損傷により生じる及び過酸化物質 (たとえば過酸化脂質及び過酸化水素) の形で活性酸素代謝物の増大された形成のために、最終的に壊死をまねくこれらのすべての疾病に重要な役割を与える。このいわゆる“酸化ストレス”は、たとえば、炎症性又は自己免疫反応によって、アルコールによって又は薬物によって誘発される肝臓疾患に、また他の疾患、たとえば心臓梗塞に観察される。心臓梗塞後、リンパ球が損傷を受けた組織中に移動し、そして細胞組織の死が前記活性酸素代謝物の増大された形成に伴うことは知られている。これは、最終的に、増大された組織の分解をもたらす。そのような場合、異なった酵素分

解性過酸化物質及び活性酸素から成るそのような損傷に対する天然に存在する保護システムが過度に使われる。この目的のための酵素は、たとえばスーパーオキシドジスムターゼ、ケタラーゼ及び特にその酵素成分グルタチオンペルオキシダーゼを有するグルタチオンレドックスシステムである。この最後の酵素は、特に重要なものである。なぜならば、それは有機過酸化物質及び過酸化水素から組織を解毒することができるからである。この酵素は、肝臓の正しい機能のために最っとも重要であることが知られている (Wendelなど, *Biochemical Pharmacology*, 第31巻, 3601ページ (1982); Remmer: *Deutsches Ärzteblatt-Ärztliche Mitteilungen* 79, brochure 26, 42ページ (1982))。

実験的に作られた肝臓の損傷の程度は、この酵素系、すなわち一方で、肝臓中のグルタチオンの含有量及び他方では、酵素グルタチオンペルオキシダーゼの活性に依存する。一般的な炎症の間、肝臓のこの保護機構は、広範にわたって滅じられ

る (Bragt など, *Agents and Actions*, Supp. 17, 214ページ (1980))。従って、肝臓は、強く増強された“酸化ストレス”を耐えることができる。

反応性酸素代謝物は、炎症のメディエーターとしてひじょうに重要な因子である。それらは、白血球走性、血管の透過性、免疫複合体/補体誘発性効果における結合組織の損傷、及び乏血性部分中へのくり返された侵入において生じる損傷において、明らかに重要な因子である (L.Floh'e など, in *The Pharmacology of Inflammation*; L.Bonta など, *Handbook of Inflammation*, 第5巻, Elsevier, Amsterdam, in Preparation)。

電離線後に生じる損傷はまた、ラジカル及び活性酸素代謝物の形成を引き起こす。従って、化学的な細胞保護のための1つの可能性は、グルタチオン/グルタチオンペルオキシダーゼシステムの活性の改良である (H.Bink in: “Glutathione”, *Proceedings of the 16th Conference of the German Society of Biological Chemistry* 1973, Floh'e, Benöhr, Sies, Walter 及びWendelによる編

集, 206ページ)。

グルタチオンペルオキシダーゼの活性の測定は、A.Wendel (A.Wendel, *Methods in Enzymology*, 第77巻, 325~333ページ (1981)) の方法によってもたらされる。この試験においては、共通基質のニコチンアミド-アデニンジヌクレオチド-ホスフェートの転換が決定される。この反応における還元剤は、グルタチオンである。驚いたことには、本発明の式 (I) の化合物がグルタチオンペルオキシダーゼの様な活性を産生することが見出された。

#### グルタチオンペルオキシダーゼの様な活性

イン ビトロ実験において、ペルオキシダーゼの分解の触媒が試験された。本発明の化合物はグルタチオンペルオキシダーゼを置換することができることが測定された：



その触媒活性は、グルタチオン-ペルオキシダーゼの量として表わされる。対照生成物として、最近記載された生成物、Ebselen = 2-フェニル-1,2-ベンジソセレンアゾール-3 (2H)-オネ (A. Wendel, M. Pansel, H. Sataybi, G. Tiegs, R. Otter, *Biochem. Pharmac.* 33, 3241, 1984) が使用される。Ebselen の活性 100% としてみなされ、そして本発明の化合物の活性は、Ebselen の活性に関連される。Ebselen は 30  $\mu$ モルの濃度で試験され、そしてジメチルホルムアミド(DMF)は可溶化剤として使用されて来た。本発明のジセレニドは、可溶化剤としてDMFを用いて15  $\mu$ モルの濃度で試験された。なぜならば、本発明のジセレニドにおいてモル当り2個のセレン原子が存在するからである。

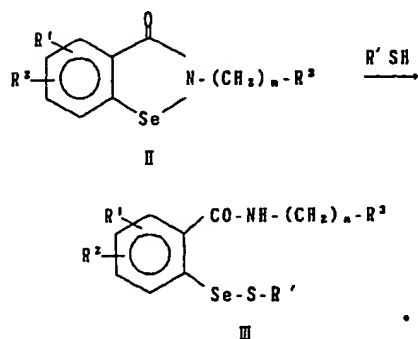
以下余白

## 触媒活性、%

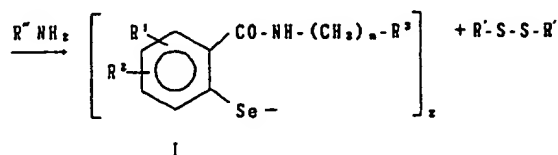
Ebselen	100
2,2-ジセレノビス-(N-3-(5-メチル-イソキサゾール-5-イル)-ベンゾアミド)	25
2,2-ジセレノビス-(N-3-ピリジル-ベンゾアミド)	105
2,2-ジセレノビス-(N-3-ピリジルメチル-ベンゾアミド)	68
2,2-ジセレノビス-(N-7-フルフリル-ベンゾアミド)	82
2,2-ジセレノビス-(N-2-チエニル-ベンゾアミド)	61

本発明の式 (I) の化合物は、次のようにして生成される。一般式 (II) (式中、 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  及び  $n$  は、式 (I) と同じである) を；室温で適切な有機溶媒中において、メルカプタン、たとえばエチルメルカプタンの等モル量と反応せしめ、式 (III) の中間化合物を得る。この化学反応式を下記に与える：

以下余白



次に、アミン、たとえばメチルアミンの添加で式 (III) の化合物は、本発明の式 (I) の化合物に容易に転換される。この化学反応式を下記に与える：



もう1つの方法は再び、一般式 (II) のベンジ

ソセレンアゾロンから出発する。それらを、適切な有機溶媒中に溶解し、そして室温でジチオール、たとえばジチオエリトリトの等モル量と共に反応せしめ、式 (I) の化合物を得る。

式 (II) の出発ベンジソセレンアゾロンは、DE-OS 3027073, DE-OS 3027074, DE-OS 3027075 及び DE-OS 3236284 に記載のようにして生成される。

適切な化合物は、たとえば次のようなものである：

- 2-(2-ピリジル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-44
- 2-(3-ピリジル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-44
- 2-(4-ピリジル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-44
- 6-フルオロ-2-(2-ピリジル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-44
- 6-クロロ-2-(2-ピリジル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-44
- 6-メチル-2-(2-ピリジル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-44
- 6-メトキシ-2-(2-ピリジル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-44
- 5-クロロ-2-(2-ピリジル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-44
- 5-ニトロ-2-(2-ピリジル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-44
- 7-メトキシ-2-(2-ピリジル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-44

6,7-メチレンジオキソ-2-(2-ピリジル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ  
 2-(2-クロロ-3-ピリジル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ  
 2-(3-ヒドロキソ-2-ピリジル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ  
 2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ  
 2-(3-ニトロ-2-ピリジル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ  
 2-(3-メチル-2-ピリジル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ  
 2-(5-メチル-2-ピリジル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ  
 2-(3,5-ジクロロ-2-ピリジル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ  
 2-(4,6-ジメチル-2-ピリジル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ  
 2-(2-チアゾール-5-イル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ  
 2-(4-メチル-2-チアゾール-5-イル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ  
 2-(4-メチル-2-チアゾール-5-イル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ  
 2-(2-ピリジルメチル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ  
 2-(3-ピリジルメチル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ  
 2-(4-ピリジルメチル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ  
 2-(2-(2-ピリジル)-エチル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ  
 2-(2-フェニル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ  
 2-(2-ピリジノエチル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ  
 2-(3-ピリジノプロピル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ  
 2-(3-ピロリジノプロピル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ

2-フルフリル-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ  
 2-(2-(2-フルリル)-エチル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ  
 2-(3-(2-フルリル)-プロピル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ  
 2-(4-(2-フルリル)-ブチル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ  
 2-(2-(2-フルリル)-エチル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ  
 2-(3-イソキナゾール-5-イル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ  
 2-(3-(5-メチル)-イソキナゾール-5-イル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ  
 2-(2-(モルフィン)-エチル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ  
 2-(3-(モルフィン)-プロピル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ

本発明はさらに、式(1)の化合物を含有する医薬化合物に関する。本発明の医薬化合物は、腸内及び経口又は腸管並びに非経口に投与のために使用され得るようなものである。それらは、式

(1)の医薬化合物のみ、又は通常、医薬的に有用な担体物質と共に含まれる。好ましくは、それらは、目的の使用に従って1回の投与として活性剤を含むようなもの、たとえば錠剤、糖剤、カプセル、坐剤、顆粒、溶液、エマルジョン又は懸濁液である。活性剤の投与量は、通常、1日当たり10~1000mgの間である。好ましくは、1日当たり30

~300mgの間である。この毎日の投与は、1回の投与として又は数回に分けての投与として、好ましくは1日当たり2又は3回に分けての投与として与えられる。

本発明の化合物の調製物は、さらに次の例に例示される。引用された融点は、Büchi 510-装置で測定された。それらは℃で与えられ、そしてそこに与えられたデータは訂正されていない。

#### 例1

2,2-ジセレノビス-(N-フルフリル-ベンズアミド)。

2-フルフリル-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ2g(0.0071モル)を、メタノール約50ml中に溶解する。それらを、エチルメルカプタン溶液0.56mlに添加する。その混合物を室温で攪拌する。30分後、白色の化合物が沈殿する。この沈殿物をジメチルホルムアミド15ml中に溶解する。メチルアミンの33%溶液5mlを添加し、そして攪拌を、一晚室温で続ける。沈殿された白色化合物を、さらにエーテルの添加

によって分離し、吸引濾過によって分離し、そして乾燥せしめる。

収量：1.5g(理論的に74.7%)、融点：220℃。

#### 例2

2,2-ジセレノビス-(N-2-ピリジルベンズアミド)。

この化合物は、下記のことを反応せしめることによって、例1に記載のようにして調製される：2-(2-ピリジル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ2g、エチルメルカプタン0.53ml、及び33%メチルアミン5ml。

収量：1g(理論的に50.2%)、融点：105℃。

#### 例3

2,2-ジセレノビス-(N-2-ピリジルメチル-ベンズアミド)。

この化合物は、下記のことを反応せしめることによって、例1に記載のようにして調製される：2-(2-ピリジルメチル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ1g、エチルメ

ルカブタン0.26 ml 及び

33%メチルアミン3 ml。

収量：0.6 g (理論的に60%)、融点：192～196℃。

#### 例4

2,2-ジセレノビス-(N-2-チエニル-ベンズアミド)。

この化合物は、下記のことを反応せしめることによって、例1に記載のようにして調製される：

2-(2-チエニル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ2g、エチルメルカブタン0.5 ml 及び

33%メチルアミン5 ml。

収量：1 g (理論的に50%)、融点：225℃。

#### 例5

2,2-ジセレノビス-(N-3-ビリジル-ベンズアミド)。

この化合物は、下記のことを反応せしめることによって、例1に記載のようにして調製される：

2-(3-ビリジル)-1,2-ベンジソセレンア

ゾール-3(2H)-オネ2g、エチルメルカブタン0.74 ml 及び

33%メチルアミン5 ml。

収量：1.19 g (理論的に36.1%)、融点：248℃。

#### 例6

2,2-ジセレノビス-(N-2-チアゾールイル-ベンズアミド)。

この化合物は、下記のことを反応せしめることによって例1に記載のようにして調製される：

2-(2-チアゾールイル)-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ2g、エチルメルカブタン0.5 ml 及び

33%メチルアミン5 ml。

収量：0.53 g (理論的に27.1%)、融点：175℃。

#### 例7

2,2-ジセレノビス-(N-3-(5-メチルイソキサゾールイル)-ベンズアミド)。

2-(3-(5-メチルイソキサゾールイル))-1,2-ベンジソセレンアゾール-3(2H)-オネ0.5 g (0.00179モル) を、メタノール30 ml

中に溶解する。ジチオエリトリト0.276g(0.00179モル)をメタノール10 ml中に溶解し、そしてこの溶液を、他の化合物の上記メタノール溶液に添加する。その混合物を室温で3時間、攪拌し、そしてその後、溶媒を蒸発せしめる。残渣をエタノールから再結晶化する。

収量：0.4 g (理論的に34.7%)、融点：245℃。

#### 特許出願人

アー・ナターマン・ウント・コンパニー  
ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル  
ハフツング

#### 特許出願代理人

弁理士 青 木 朗  
弁理士 西 館 和 之  
弁理士 石 田 敬  
弁理士 山 口 昭 之  
弁理士 西 山 雅 也

## 第1頁の続き

⑤ Int. Cl. 4	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/38	A C S	
31/42		
31/44		
31/535	A D S	
C 07 D 261/14		7624-4C
277/28		7330-4C
295/12		Z-6742-4C
307/52		7252-4C
333/36		7822-4C
521/00		8214-4C
⑦発 明 者    アクセル    レーマー		ドイツ連邦共和国, デー-5030    ヒュルトー    グロイエ
		ル, ハイブリヒーイミグーシュトラーセ    16
⑦発 明 者    シグルト    レイク		ドイツ連邦共和国, デー-5024    ブルハイム    2, アム
		クベツヒエンハウフ    21
⑦発 明 者    ミヒヤエル    ヨーン		ドイツ連邦共和国, デー-5024    ブルハイム, アウリケル
バルンハム		ベーク    92